

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА,
СОСТОЯНИЕ УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНОВ

Е. П. ГАНЧАР, М. В. КАЖИНА, В. Б. БЕЛУГА

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Реферат

Проведен анализ частоты распространения экстрагенитальной патологии у 87 женщин репродуктивного возраста с метаболическим синдромом (МС). Выявлен ведущий дополнительный критерий МС у данной категории женщин – дислипидемия. Исследованы показатели углеводного (глюкоза, инсулин, индекс HOMA-IR, индекс Саго) и липидного (триглицериды, общий холестерин, липопротеины высокой плотности, липопротеины низкой плотности, коэффициент атерогенности) обмена у женщин с МС, страдающих эндокринным бесплодием и/или нарушением менструальной функции (n=57) и у женщин с МС, с нормальным менструальным циклом и реализованной генеративной функцией (n=30). Доказано отсутствие достоверных различий в показателях углеводного обмена у женщин сравниваемых групп. Выявлена более выраженная дислипидемия у пациенток с нормальной функцией репродуктивной системы, что подтверждает отсутствие связи между степенью дислипидемии и нарушением функции репродуктивной системы.

Ключевые слова: метаболический синдром, углеводный обмен, бесплодие.

«Я видел нескольких человек, умерших от голода, и сотни тысяч от переедания»

Б. Франклин (1706–1790 гг.).

В последние годы резко возрос интерес к метаболическому синдрому (МС) со стороны различных специалистов – эндокринологов, кардиологов, акушеров-гинекологов [1, 4, 10]. Особое внимание к данному синдрому обусловлено его высокой распространенностью в общей популяции, от 14 до 24%, причём число лиц из группы риска непрерывно увеличивается [1]. Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) следующим образом оценили ситуацию: «Мы сталкиваемся с новой пандемией XXI века, охватывающей индустриально развитые страны. Это может оказаться демографической катастрофой для развивающихся стран. Распространённость МС в два раза превышает распространённость сахарного диабета, и в ближайшие 25 лет ожидается увеличение темпов его роста на 50%» (Zimmet P., 2007). Необходимо подчеркнуть, что большинство пациентов с МС находятся в активном трудоспособном возрасте, наиболее продуктивном и значимом для общества. Так, по данным ряда авторов, среди лиц старше 30 лет распространённость МС составляет 10-30% [9]. Кроме того, за последние два десятилетия частота изучаемого синдрома у подростков и молодёжи демонстрирует устойчивый рост [9].

В настоящее время МС определяется как комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, в основе которых лежит инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия [1, 4, 7, 10].

Последняя редакция определения критериев МС была представлена в 2005 г. на I Международном конгрессе по преддиабету и МС. Принципиально новой позицией было определение абдоминального ожирения как основного критерия диагностики МС, с утверждением ряда параметров: окружность талии ≥ 80 см; холестерин липопротеинов высокой плотности $\leq 1,29$ ммоль/л (50 мг/дл); показатель глюкозы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л (100 мг/дл) или ранее диагностированный сахарный диабет 2 типа, повышенное артериальное давление (систолическое АД ≥ 130 мм рт. ст. или диастолическое АД ≥ 85 мм рт. ст.) [9, 10].

МС представляет особую значимость для здоровья женщин, являясь серьезным фактором риска бесплодия, перинатальной патологии, злокачественных новообразований [2, 5]. В основе нарушений функций системы гонадостата в условиях МС лежат изменения центральных регулирующих механизмов функции яичников, коры надпочечников и изменения метаболизма половых стероидов в жировой ткани. По мнению большинства исследователей, нарушения менструальной функции вторичны и являются следствием ожирения [3, 6, 8, 11, 16]. Избыточная масса тела и ожирение способствует увеличению синтеза инсулина, что стимулирует выработку и секрецию 5 α -редуктазы и, соответственно, снижает активность глобулина, связывающего половые стероиды (SHBG). Это в совокупности приводит к увеличению синтеза свободного тестостерона, который обеспечивает фенотипические проявления МС: аспе vulgaris, гирсутизм, гиперпигментация отдельных участков кожи и др. Снижение SHBG ведет к увеличению концентрации свободного эстрадиола, который по

принципу обратной связи тормозит синтез фолликул-стимулирующего гормона, что приводит к формированию ановуляторного цикла [12, 14, 15]. Таким образом, инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия являются основными патогенетическими звеньями в развитии овариальной дисфункции на фоне ожирения [3, 8, 13].

И все же, зная патогенетические механизмы влияния инсулина, жировой ткани на репродуктивную функцию женщин, остается неясным: почему существует категория пациенток с МС, у которых нет нарушения менструальной и репродуктивной функции? Гипотетически мы можем предположить, что та группа пациенток, у которых имеются нарушения репродуктивной и менструальной функции на фоне МС, должны иметь более выраженные изменения углеводного и липидного обмена. В литературе мы не нашли ответа на этот вопрос, что и явилось поводом для научного поиска.

Целью нашей работы было изучение особенностей соматического статуса, углеводного и липидного обмена у женщин репродуктивного возраста, страдающих МС, с учетом наличия или отсутствия у них дисфункции репродуктивной системы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 116 женщин репродуктивного возраста (от 18 до 44 лет). Основную группу составили 87 пациенток с МС. Критерии включения в основную группу: наличие МС согласно критериям International Diabetes Federation (2005). Критерии исключения из основной группы: наличие органического поражения гипоталамо-гипофизарной области, надпочечников. Группу контроля составили 29 практически здоровых женщин без МС, с нормальным менструальным циклом. Больные основной группы были разделены на 2 подгруппы: 1 подгруппа – 57 женщин с МС с дисфункцией репродуктивной системы, 2 подгруппа – 30 женщин с МС с реализованной репродуктивной функцией на фоне МС и нормальным менструальным циклом. Критериями включения в 1 подгруппу было наличие у пациенток с МС нарушений генеративной функции (эндокринного бесплодия, невынашивания беременности) и/или нарушения менструального цикла. Нарушения менструального цикла зарегистрированы у 64,9% женщин данной подгруппы. В структуре нарушений менструального цикла выявлена олигоменорея – 54,05%, аменорея – 18,9%, дисфункциональные маточные кровотечения – 13,5%, дисменорея – 13,5%. Эндокринным бесплодием страдали 50,88% женщин данной подгруппы. Синдром поликистозных яичников диагностирован у 35,1%. Невынашивание беременности выявлено у 21,05% пациенток 1 подгруппы.

Определяли антропометрические показатели: объем талии (ОТ), объем бедер (ОБ), соотношение окружности талии и бедер (ОТ/ОБ), рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) (ВОЗ, 1997). Тип распределения жировой ткани высчитывали по соотношению объема талии (ОТ) к объему бедер (ОБ) (ОТ/ОБ > 0,85 – абдоминальный тип, ОТ/ОБ < 0,85 – глутеофemorальный). Согласно класси-

фикации ВОЗ (1997), наличие ожирения определяли по индексу массы тела (ИМТ). ИМТ > 30 кг/м² указывает на наличие ожирения. Женщины с ИМТ в пределах 25-29,9 имели избыточную массу тела, 30-34,9 имели ожирение I степени; 35-39,9 – II степени; 40 и более – III степени (ВОЗ, 1997). Состояние углеводного обмена оценивали по уровню глюкозы в сыворотке крови утром натощак с помощью аппарата «Konelab 30i» (Финляндия). Нормогликемия определялась при уровнях глюкозы менее 5,6 ммоль/л натощак. Уровень инсулина определяли на биохимическом анализаторе «АХИМ» (США). Для оценки степени инсулинорезистентности использовали малую математическую модель гомеостаза глюкозы (Homeostasis Model Assessment) с определением показателя HOMA-IR - инсулин натощак (мкЕД/мл) x глюкоза натощак (ммоль/л)/22,5, индекс Саго - глюкоза натощак (в ммоль/л) x инсулин натощак в (мкЕД/мл). У женщин репродуктивного возраста при увеличении уровня инсулина натощак более 180 пмоль/л (25 мкЕД/мл) диагностировали базальную гиперинсулинемию. Липидный спектр сыворотки крови определяли на биохимическом анализаторе «Konelab 30i» (Финляндия). Содержание общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) определяли энзиматическим методом. Уровни холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) определяли методом химической преципитации без осаждения. Коэффициент атерогенности (Ка), определяли по формуле:

$$Ка = (ХС - ХС \text{ ЛПВП}) / ХС \text{ ЛПВП}$$

(Климов А. Н., 1977). У женщин с МС проводили сравнительное изучение репродуктивного анамнеза; соматических и гинекологических заболеваний. Методом анкетирования подробно изучались жалобы пациенток, анамнез заболевания. Особое внимание обращали на порядок и давность возникновения различных компонентов МС,отягощенную наследственность по ожирению, артериальной гипертензии, сахарному диабету 2 типа, сердечно-сосудистым заболеваниям и их осложнениям.

Статистические расчеты произведены с помощью программы Statistica (версия 10.0). В качестве описательной статистики указывались медиана, 25%, 75%-ый процентиля. Сравнение групп по количественному признаку проводилось непараметрическими методами ANOVA. Сравнение групп осуществлялось с использованием критерия Краскела-Уоллеса. Различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

У женщин репродуктивного возраста с МС частота встречаемости его компонентов была следующей: ОТ > 80 - 100%, дислипидемия - 96,55%, нарушение углеводного обмена - 89,66%, артериальная гипертензия - 36,78%. Достоверных различий в частоте встречаемости компонентов МС между подгруппами выявлено не было ($p > 0,05$).

Генетическую предрасположенность к сахарному

диабету 2 типа имели 20,69% пациенток с МС (1 подгруппа – 22,81%; 2 подгруппа – 16,67%) и 10,34% из контрольной группы; ожирению – 60,92% (1 подгруппа – 61,4%, 2 подгруппа – 60%) и 13,79%; артериальной гипертензии – 51,72% (1 подгруппа – 50,88%, 2 подгруппа – 53,33%) и 31,03%, соответственно. Различия в частоте встречаемости вышеописанных заболеваний в анамнезе у пациенток с МС были статистически значимы относительно контрольной группы ($p<0,05$), однако подгруппы пациенток с МС не различимы по частоте встречаемости данных факторов риска ($p>0,05$).

При анализе соматического статуса обследуемых нами пациенток только у женщин с МС выявлена артериальная гипертензия (36,78%), варикозное расширение вен нижних конечностей (6,9%), желчекаменная болезнь (6,9%). Статистически значимых различий в частоте экстрагенитальной патологии в исследуемых подгруппах выявлено не было. Ожирение диагностировано у 62,07% пациенток с МС (1 подгруппа – 42,1%, 2 подгруппа – 100%), избыточная масса тела – у 56,14% пациенток 1 подгруппы. Абдоминальный тип распределения жировой ткани выявлен у 71,26% женщин с МС, в 1 подгруппе – 68,42%, во 2 подгруппе – 76,67%. Глютеофеморальный тип распределения жировой ткани у 28,74% женщин с МС, в 1 подгруппе – 31,58%, во 2 подгруппе – 23,33% ($p>0,05$). Ожирением с детства страдали 29,82% пациенток 1 подгруппы и 53,33% 2 подгруппы ($p<0,05$).

При сравнении показателей углеводного обмена основной и контрольной группы выявлены статистически значимые различия по уровню глюкозы, инсулина, индексов инсулинорезистентности НОМА-IR, Саго, тогда как достоверных различий при сравнении показателей 1 и 2 подгруппы выявлено не было (таблица 1). Гиперинсулинемия констатирована у 14,94% пациенток с МС и у 6,7% женщин контрольной группы ($p<0,05$). Достоверных различий в частоте гиперинсулинемии между подгруппами выявлено не было: 12,28% и 20% ($p>0,05$). Инсулинорезистентность по индексу Саго

($<0,33$) характерна для 32,18% женщин с МС и 6,9% женщин контрольной группы ($p<0,05$). Статистически значимых различий в частоте инсулинорезистентности по индексу Саго между подгруппами не выявлено: 35,09% и 26,7% ($p>0,05$). По индексу НОМА-IR ($>2,86$) наличие инсулинорезистентности отмечено у 47,13% пациенток основной группы и у 6,7% женщин контрольной группы ($p<0,05$). Достоверных различий между подгруппами по данному показателю не было: 50,88% и 40% ($p>0,05$).

При исследовании липидного спектра выявлены значимые различия по уровню триглицеридов, ХС, ХС ЛПНП, α -ЛП, β -ЛП основной и контрольной группы, при сравнении показателей 1 и 2 подгруппы выявили достоверные различия по уровню триглицеридов, ХС и ХС ЛПНП, Ка (таблица 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, анализируя полученные результаты, мы выявили, что ведущим дополнительным критерием МС у женщин репродуктивного возраста является дислипидемия. Такой дополнительный критерий, как артериальная гипертензия, встречается только у 36,78% женщин с МС репродуктивного возраста. МС чаще реализуется у пациенток с отягощенным наследственным анамнезом. Метаболические сдвиги в липидном и углеводном обменах достоверно различимы с контрольной группой. Выявленные статистически достоверные метаболические изменения уровня ТГ, ХС, ЛПНП и Ка у женщин 2 подгруппы по сравнению с 1 подгруппой, подтверждает отсутствие связи между степенью выраженности дислипидемии и нарушением функции репродуктивной системы. Следовательно, изменения показателей углеводного и липидного обмена не могут считаться значимыми для прогноза формирования нарушений репродуктивной функции у женщин с МС.

Таблица 1 Параметры углеводного обмена сравниваемых групп

Показатель	Основная группа, n=87	1 подгруппа, n=57	2 подгруппа, n=30	Контрольная группа, n=29
Глюкоза	5,8 [5,7-5,9]*	5,8 [5,7-5,9]*	5,9 [5,8-6,1]*	4,3 [4,1-4,7]
Инсулин	11,9 [8,7-21,3]*	14,7 [8,7-21,5]*	9,3 [8,7-18,9]*	7,02 [6,38-7,91]
Индекс НОМА-IR	3,06 [2,21-5,42]*	3,66 [2,22-5,42]*	2,47 [2,02-4,86]*	1,38 [1,24-1,55]
Индекс Саго	0,464 [0,288-0,669]*	0,396 [0,288-0,652]*	0,581 [0,308-0,692]	0,616 [0,514-0,761]

* $p<0,05$ разность показателей достоверна при сравнении с контрольной группой.

Таблица 2 Параметры липидного обмена сравниваемых групп

Показатель	Основная группа n=87	1 подгруппа, n=57	2 подгруппа n=30	Контрольная группа n=29
Триглицериды (ммоль/л)	1,98 [1,79-2,34]*	1,88 [1,77-2,23]*#	2,27 [1,91-2,53]*	0,95 [0,812-1,240]
Общий холестерин (ммоль/л)	5,5 [4,8-5,9]*	5,2 [4,4-5,7]*#	5,9 [5,6-6,3]*	4,6 [4,5-5,1]
ЛПВП (ммоль/л)	1,28 [1,22-1,52]*	1,28 [1,22-1,52]*	1,27 [1,16-1,47]*	1,64 [1,45-1,74]
ЛПНП (ммоль/л)	1,91 [1,64-2,19]*	1,76 [1,46-2,02]*#	2,27 [2,16-2,62]*	1,53 [1,46-2,11]
Ка	2,93 [2,27-3,59]*	2,78 [2,11-3,42]*#	3,35 [2,63-4,2]*	2,13 [1,63-2,31]
α -ЛП, %	24,9 [17,44-33,53]*	25,3 [17,4-36,1]*	21,7 [18,2-28,0]*	37,35 [32,470-38,76]
Пре- β ЛП, %	13,15 [7,91-19,57]	13,2 [7,9-19,7]	13,2 [10,3-16,9]	12,75 [12,1-15,8]
β -ЛП, %	60,24 [53,1-69,18]*	55,3 [52,2-69,2]*	62,3 [58,3-66,8]*	49,210 [46,780-54,57]*

* $p<0,05$ разность показателей достоверна при сравнении с контрольной группой.

$p<0,05$ разность показателей достоверна при сравнении 1 и 2 подгруппы.

ВЫВОДЫ

1. Ведущими дополнительными компонентами МС у женщин репродуктивного возраста является дислипидемия – 96,55%.

2. У пациенток с МС высока частота отягощенного наследственного анамнеза по ожирению (60,92%), сахарному диабету 2 типа (20,69%), артериальной гипертензии (51,72%).

3. Пациентки с МС репродуктивного возраста достоверно чаще страдают варикозным расширением вен нижних конечностей, желчекаменной болезнью.

4. У данного контингента женщин имеются выраженные изменения углеводного и липидного обмена по сравнению с контрольной группой.

5. Показатели углеводного обмена у пациенток с МС и нарушенной репродуктивной функцией и пациенток с МС и реализованной репродуктивной функцией и нормальным менструальным циклом статистически значимо не различимы.

6. У пациенток с МС с нормальной функцией репродуктивной системы выше уровень триглицеридов в 1,2 раза, холестерина в 1,1 раза, ЛПНП в 1,3 раза, Ка в 1,2 раза, чем у пациенток с МС с дисфункцией репродуктивной системы, что подтверждает отсутствие прогностической значимости данных критериев.

ЛИТЕРАТУРА

- Бутрова, С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению / С.А. Бутрова // Русский медицинский журнал. - 2001. - №2. - С. 56-60.
- Геворкян, М.А. Метаболический синдром с позиций гинеколога / М.А.Геворкян // Лечащий врач. - 2007. - №3. - С. 79-83.
- Дедов, И.И. Синдром поликистозных яичников: Руководство для врачей / И.И.Дедов, Г.А.Мельниченко. - Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. - С. 158-169, 335.
- Диденко, В.А. Метаболический синдром X: История вопроса и этиопатогенез / В.А.Диденко // Лабораторная медицина. - 1999. - №2. - С. 49-57.
- Дубоссарская, З.М. Метаболический синдром и гинекологические заболевания / З.М. Дубоссарская, Ю.А. Дубоссарская // Медицинские аспекты здоровья женщины. - 2010. - №2. - С. 28-38.
- Мельниченко, Г.А. Ожирение: эпидемиология, классификация, патогенез, клиническая симптоматика и диагностика / Г.А. Мельниченко, Т.И. Романцова; под редакцией И.И. Дедова. - Москва, 2004. - 386 с.
- Мельниченко, Г.А. Ожирение и инсулинорезистентность – факторы риска и составляющая часть МС / Г.А. Мельниченко, Е.Н. Пышкина // Терапевтический архив. - 2001. - Т.73, №12. - С.5-12.
- Подзолкова, В.Н. Ожирение и репродуктивная функция женщины: учеб.пособие / В.Н. Подзолкова. - Москва: РГМУ, 2006. - 30 с.
- Чубриева, С.Ю. Диагностические критерии метаболического синдрома у женщин / С.Ю. Чубриева // Эфферентная терапия. - 2007. - Т.13, №1. - С.63-69.
- Шляхто, Е.В. Метаболический синдром: прошлое, настоящее и будущее / Е.В. Шляхто, Е.И. Баранова, О.Д. Беляева // Эфферентная терапия. - 2007. - Т.13, №1. - С.74-75.
- Eckel Robert, H. Obesity: mechanisms and clinical management / H. Eckel Robert // Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. - 2003. - P. 378-398.
- Escobar-Morreale, H.F. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome / M. Luque-Ramires, J. San Millan // Endocrine Reviews. - 2004. - Vol. 4. - P. 32-34.
- Correia, M.L. The concept of selectn leptin resistance: evidence from Agouti yellow obese mice [Pathophysiology] / M.L.Correia, W.G. Haynes, K. Rahmouni // Diabetes// - 2002. - Vol. 51, №2. - P.439-442.
- Neuworp, M. Hypercoagulability in the metabolic syndrome / M. Neuworp, E.S. Stroes // Curr Opin Pharmacol. - 2005. - Vol. 5. - P. 155-159.
- Norman, R.J. Relative risk of conversion from normoglycaemia to impaired glucose tolerance or non-insulin dependent diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome / R.J.Norman, L.Masters, C.R.Milner // Hum. Reprod. - 2001. - Vol. 16, № 9. - P. 1995-1998.
- Prins, J.B. Adipose tissue as an endocrine organ. / J.B. Prins // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.- 2002. - Dec. - Vol.16, №4. - P.639-651.

METABOLIC DISORDERS, CARBOGENIC AND LIPID METABOLISM IN FEMALES OF REPRODUCTIVE AGE

E.P. GANCHAR, M.V. KAZHINA, V.B. BELUGA

Grodno State Medical University, Belarus

Abstract

The analysis of extragenital pathology distribution was carried out in 87 females of reproductive age with metabolic disorders (MD). Dislipidemia was revealed as additional criteria for MD. The exponents of carbogenic (glucose, insulin levels, Homa-IR, Caro index) and lipid metabolism (triglycerides, cholesterol, lipoproteins of high and low density, index of atherogenesis) were examined in group of females with MD and endocrinal sterility and menstrual disorders (n=57) in comparison with the group of females with normal menstrual and reproductive function (n=30). Statistically significant differences were not discovered in carbogenic metabolism in comparable groups. More significant dislipidemia was revealed in females with normal reproductive function. This fact proves the absence of correlation between the degree of dislipidemia and disturbances of reproductive health.

Key words: metabolic disorders, carbogenic metabolism, sterility.